

PROSTAGLANDIN A1 ANALOGUE

Patent number: JP11043461
Publication date: 1999-02-16
Inventor: TANAMI TOORU; SHIMAZAKI YOICHI; ONO NAOYA
Applicant: TAISHO PHARMA CO LTD
Classification:
- international: *A61K31/557; C07C49/753; C07C59/86; C07C59/90; C07C65/38; C07C65/40; C07C69/738; C07C323/22; C07C323/52; C07C405/00; A61K31/557; C07C49/00; C07C59/00; C07C65/00; C07C69/00; C07C323/00; C07C405/00; (IPC1-7): C07C405/00; C07C49/753; A61K31/557; C07C59/86; C07C59/90; C07C65/38; C07C65/40; C07C69/738; C07C323/22; C07C323/52*
- european:
Application number: JP19970201843 19970728
Priority number(s): JP19970201843 19970728

Report a data error here

Abstract of JP11043461

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having osteogenesis promoting activity. **SOLUTION:** This new compound is shown by formula I [R<1> is a halogen, etc.; R<2> is a group of the formula (CH₂)_q Y<2> r R<5> (Y<2> is O, etc.; R<5> is H, etc.; (r) is 0 or 1; (q) is 0-5); X is H, etc.; Z is ethylene, etc.], e.g. 6,7-diol-5,8-inter- o-phenylene-PGA1. The compound of formula I is obtained by the following process: furan is lithiated and then reacted with a compound of formula II (R<6> is a halogen, etc.), to form a compound, which is then rearranged, isomerized in the presence of an acid or base catalyst, and subjected to OH group protecting to form a compound of formula III (R<7> is an OH-protecting group), which, in turn, is reacted with an organic borane compound corresponding to R<1> in the presence of a base and a Pd catalyst to form a compound, which is then reacted with a compound prepared by reaction of an organolithium reagent with e.g. copper iodide, and the hydroxyl group of the resulting compound of formula IV (X<2> is H, etc.), is deprotected, followed by conducting a dehydration.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-43461

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 C 49/753

C 0 7 C 49/753

A

A 6 1 K 31/557

A B J

A 6 1 K 31/557

A B J

A D T

A D T

C 0 7 C 59/86

C 0 7 C 59/86

59/90

59/90

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-201843

(22) 出願日

平成9年(1997) 7月28日

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 田名見 亨

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 島崎 洋一

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 小野 直哉

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 北川 富造

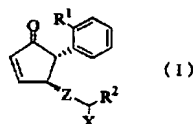
(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン A₁ 類縁体

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は、骨形成促進作用を有する新規化合物を提供することである。

【解決手段】 式

【化1】

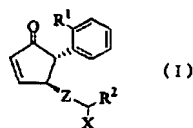
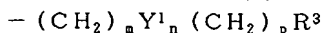
〔式中、R¹はハロゲン原子または式- (CH₂)_n Y¹ (CH₂)_p R³{式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を示し、R³は水素原子または式-CO₂R⁴(式中、R⁴は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数2～6のアルケニル基を示す。) で表される基を示し、nは0または1を示し、m、pはそれぞれ0～5の整数を示す。} で表される基を示し、R²は式- (CH₂)_q Y² R⁵

(式中、Y²は酸素原子または硫黄原子を示し、R⁵は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基を示し、rは0または1を示し、qは0～5の整数を示す。) で表される基を示し、Xは水素原子または水酸基を示し、Zはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す。] で表されるプロスタグランジン A₁ 類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

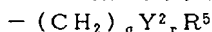
【化1】

【式中、R¹はハロゲン原子または式

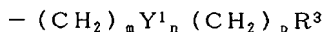
【式中、Y¹は酸素原子または硫黄原子を示し、R³は水素原子または式



(式中、R⁴は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数2～6のアルケニル基を示す。)で表される基を示し、nは0または1を示し、m、pはそれぞれ0～5の整数を示す。)で表される基を示し、R²は式



(式中、Y²は酸素原子または硫黄原子を示し、R⁵は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基またはアリール基を示し、rは0または1を示し、qは0～5の整数を示す。)で表される基を示し、Xは水素原子または水酸基を示し、Zはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す。)で表されるプロスタグランジンA₁類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 R¹が式

【式中、R³は水素原子または式



(式中、R⁴は水素原子または炭素数1～5のアルキル基である。)で表される基であり、pは0または1である。)で示される基であり、R⁵が水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数5～7のシクロアルキル基またはアリール基である請求項1に記載のプロスタグランジンA₁類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】 R³が水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基であり、R⁵が水素原子、炭素数1～5のアルキル基またはフェニル基である請求項2に記載のプロスタグランジンA₁類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 Y¹が酸素原子であり、Y²が酸素原子である請求項1、2または3のいずれかに記載のプロスタグランジンA₁類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項5】 Zがエチレン基またはビニレン基である請求項1～4のいずれかに記載のプロスタグランジンA₁

類縁体またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載のプロスタグランジンA₁類縁体またはその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項7】 骨形成促進剤である請求項6記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等の骨疾患に対する予防剤または治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 骨疾患には骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等が挙げられる。外見的には変化が起きてないようにみえる骨は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が均等に保たれながら代謝を繰り返しており、そのバランスが加齢や薬物等によって崩壊することにより骨疾患が誘発される。例えば、骨粗鬆症は骨吸収が骨形成を上回ることによる骨減少症である。骨形成不全症や骨損傷は関節炎に伴う場合、或いは遺伝、事故、薬物等による骨形成不全である。歯槽骨異常は歯周病による炎症性の歯槽骨減少である。

【0003】 従来、骨粗鬆症の薬物治療剤としては骨吸収抑制作用を主作用とするエストロゲン、活性型ビタミンD₃、ジホスホン酸、カルシトニン等が使用されているが、薬効と副作用の分離が十分でない、或いは投与形態が不便である等の問題がある。また骨粗鬆症の本質からすると治療薬として骨形成促進を主作用とするものが重要と考えられるが、現在骨形成促進を主作用とする治療剤は実用化に至っていない。一方、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常に対する治療剤は見出されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、骨形成促進作用を有する新規化合物を提供することである。

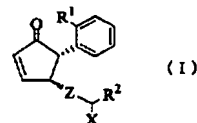
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは鋭意研究を進めた結果、プロスタグランジンA₁類縁体およびその製薬学的に許容される塩が上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

【0006】 すなわち、本発明は、式(I)

【0007】

【化2】



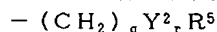
【0008】 【式中、R¹はハロゲン原子、または式

$$-(CH_2)_m Y^1_n (CH_2)_p R^3$$

{式中、 Y^1 は酸素原子、または硫黄原子を示し、 R^3 は水素原子、または式



(式中、 R^4 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、または炭素数2～6のアルケニル基を示す。)で表される基を示し、 n は0または1を示し、 m 、 p はそれぞれ0～5の整数を示す。)で表される基を示す。 R^2 は式



(式中、 Y^2 は酸素原子、または硫黄原子を示し、 R^5 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、またはアリール基を示し、 r は0または1を示し、 q は0～5の整数を示す。)で表される基を示す。 X は水素原子、または水酸基を示し、 Z はエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示す。)で表されるプロスタグランジン A_1 類縁体またはその製薬学的に許容される塩である。

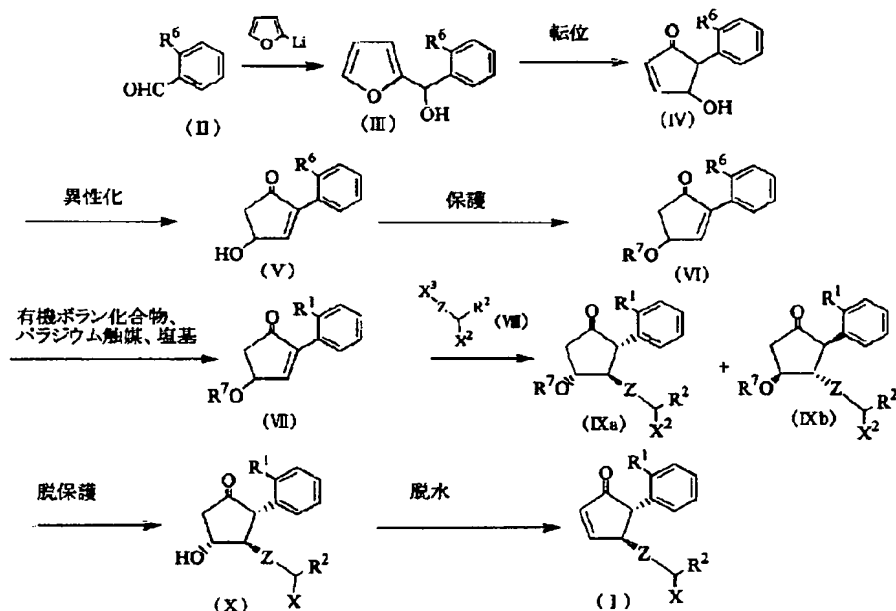
【0009】また、本発明は一般式(I)で示される化合物もしくはその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物または骨形成促進剤である。

【0010】本発明においてハロゲン原子とは、フッ素

原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、炭素数1～5のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基等である。炭素数2～6のアルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばビニル基、アリール基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。本発明における炭素数2～6のアルキニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばエチニル基、プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基等である。本発明における炭素数3～7のシクロアルキル基とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。本発明におけるアリール基とはフェニル基または置換されたフェニル基であり、ここで示した置換基とはアルキル基、アルコキシ基等である。具体例としては、例えばフェニル基、トリル基、メトキシフェニル基等である。

【0011】式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

【0012】



【0013】(反応式中、 R^6 はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルフォキシ基を示し、 R^7 は水酸基の保護基を示し、 X^2 は水素原子または R^7 で保護された水酸基を示し、 X^3 は水素原子、ハロゲン原子またはトリ- n -ブチルスズを示し、 R^1 、 R^2 、 X 、 Z は前記と同意義である。)

上記反応式を説明すると、

(1) まず、テトラヒドロフラン中、フランを n -ブチルリチウムにてリチオ化した後、必要に応じてジエチル

アルミニウムクロリドを反応させ、次いで式(II)で表される化合物を反応させて式(III)の化合物を得る。反応温度は-50℃～室温、好ましくは-20～0℃である。

【0014】(2) 式(III)の化合物は酸触媒存在下加熱することで転位が起こり、式(IV)の化合物となる。

【0015】転位反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行うことができる。溶媒としては、水、エーテル系(ジ

エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン系(アセトン、メチルイソブチルケトンなど)、エステル系(酢酸エチルなど)、脂肪族炭化水素系(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど)または芳香族炭化水素系(ベンゼン、トルエン、ジクロロベンゼンなど)の有機溶媒を単独または混合して用いることができる。好ましくは水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。酸触媒としては、無機酸(塩酸、硫酸など)あるいは有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など)を式(III)で表される化合物に対し0.001~100当量、好ましくは0.01~1当量用いる。

【0016】反応温度は、0℃~溶媒の還流温度、好ましくは50~100℃である。

【0017】(3)式(IV)の化合物は、酸または塩基触媒下で異性化が起こり式(V)の化合物となり、水酸基を保護して化合物(VI)に導く。

【0018】異性化反応は、無溶媒または適当な溶媒中で行うことができる。溶媒としては、水、あるいはエーテル系(ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ハロゲン系(ジクロロメタン、ジクロロエタンなど)、ケトン系(アセトン、メチルイソブチルケトンなど)、エステル系(酢酸エチルなど)、脂肪族炭化水素系(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなど)または芳香族炭化水素系(ベンゼン、トルエン、ジクロロベンゼンなど)の有機溶媒を単独または混合して用いることができる。酸性または塩基性条件下どちらでも反応は進行するが、好ましくは塩基性条件下で反応することが望ましい。酸触媒としては、無機酸(塩酸、硫酸など)あるいは有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸など)を式(IV)で表される化合物に対し0.001~100当量、好ましくは0.01~1当量用いる。塩基性触媒としては、有機アミン(トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロウンデセンなど)、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウムなど)を単独または混合して用いることができる。使用量は、塩基によって異なり、化合物(IV)に対して0.001~100当量であり、これは同時に溶媒として用いることもでき、好ましくは化合物(IV)に対して0.01~50当量用いる。反応温度は、-40~100℃、好ましくは-20~50℃である。なお、生成物の純度も高くする点から、クロラルなどの電子吸引性基を持つアルデヒドを化合物(IV)に対して0.1~3当量程度共存させておくことが望ましい。

【0019】水酸基の保護基(上記式中R⁷で示す)としては、例えば置換シリル基(トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル

基、tert-ブチルジフェニルシリル基、フェニルジメチルシリル基など)、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、アルコキシアルキル基(メトキシメチル基、エトキシエチル基など)、ベンジルオキシメチル基、ベンジル基、トリチル基、アシル基(ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基など)が挙げられる。

【0020】(4)式中、R¹に対応する有機ボラン化合物、塩基およびパラジウム触媒の存在下、式(VI)で表される化合物を反応させ式(VII)で表される化合物を得る。

【0021】R¹に対応する有機ボラン化合物は、例えばジシクロヘキシルボラン、ジシアミルボラン、カテコールボラン、9-ボラビスクロ[3.3.1]ノナン、テキシルボラン等とR¹に対応するアルケンとのヒドロホウ素化反応で得られ、式(VI)で表される化合物に対し1~10当量、好ましくは1~2当量用いる。

【0022】塩基としては、例えばナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウムなどが挙げられ、式(VI)で表される化合物に対し1~10当量、好ましくは1~2当量用いる。

【0023】パラジウム触媒としては、例えば[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド・塩化メチレン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセチルアセトナート)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)などが挙げられ、式(VI)で表される化合物に対し0.001~0.9当量、好ましくは0.01~0.5当量用いる。

【0024】反応溶媒としては、必要に応じて不活性有機溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなど)を用いる。

【0025】反応温度は室温~溶媒還流温度、好ましくは50~100℃である。

【0026】(5)式(VII)の化合物をエーテル中、tert-ブチルリチウムあるいはn-ブチルリチウムと式(VIII)の化合物とから調製した有機リチウム試薬をヨウ化亜鉛、ヨウ化銅、シアン化銅、(2-チエニル)シアン銅リチウムまたはジエチルアルミニウムクロリドなどと反応させて得られる有機亜鉛化合物、有機銅化合物または有機アルミニウム化合物をエーテルまたはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中反応させ、式(IXa)および(IXb)の化合物を得る。

【0027】(6)式(IXa)の化合物の水酸基の保護基をプロスタグランジンの分野における通常の方法を用いて脱保護し、式(X)の化合物を得る。また、必要に

応じてプロスタグランジンの分野における通常の方法を用いてエステルの加水分解を行えば対応するカルボン酸を得る。

【0028】(7)式(X)の化合物を酸性条件下で脱水反応を行い式(I)で表される化合物を得る。

【0029】酸としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、リン酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)が挙げられ、式(X)に対して0.5~50当量、好ましくは1~10当量を用いる。

【0030】反応溶媒は、エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなど)、アルコール系(メタノール、エタノールなど)、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などを単独または混合して用いることができる。

【0031】反応温度は-20~溶媒還流温度、好ましくは10~50℃である。

【0032】上記各工程の生成物は、必要に応じて、それ自体既知の方法により、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法により反応混合物から分離、精製することができる。

【0033】本発明の化合物は、全身的または局所的に経口または非経口的に慣用の投与剤型で投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。更に、その溶液、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。また、コラーゲン・ゲル、コラーゲン膜、ガラス繊維膜、ハイドロキシアパタイト等の各種担体との混合体で局所に適応することができる。

【0034】投与量は、年齢、体重、投与形態等により異なるが、通常成人に対し0.0001~10g/日であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0035】

【発明の効果】本発明は優れた骨形成促進作用を示し、

骨粗鬆症、骨形成不全症、骨損傷、歯槽骨異常等の骨疾患の予防剤または治療薬として有用である。

【0036】以下、本発明の効果を試験例により具体的に説明する。

【0037】試験例

ヒト培養骨芽細胞は、腰原らの方法(in vitro cell. develop. biol., 第25巻, 37-43頁, 1989年)によって得られたヒト長管骨骨膜片から樹立した。

【0038】方法

骨芽細胞を22PDL(Population doubling levels)となるように96穴のプレートに播種し、増殖がコンフルエントになった時、2mM- α -グリセロリン酸塩存在下で、プロスタグランジンA₁誘導体を加え、1日おきに培養液を変えて24日間培養した。この細胞層を、Hank's(0.1ml)溶液(pH7.4)で洗浄した後、アルカリフォスファターゼ(ALP)の合成基質であるp-ニトロフェニルリン酸を溶解したHank's(0.1ml)溶液を加えた。5分間室温で放置し、その反応液を採取し、ALP活性を測定した。カルシウム量は細胞層を再び、Hank's溶液で洗浄し、冷5%過塩素酸(0.05ml)を加え、4℃で15分間振とうしてカルシウムを抽出し、発色法で定量した。

【0039】ALP活性の測定

MarioとCarliの方法(Nature, 第196巻, 600-601頁, 1962年)を用いて行った。採取した反応液の410nmの吸光度を測定した。

【0040】カルシウムの測定

オルトクレゾールフタレインコンプレキソン(OCPC法)(Anal. Biochem. 第18巻, 520-531頁, 1967年)に基づいたキット(カルシウムCテストワコー)を用いて行った。抽出液5 μ lと緩衝液250 μ lを混合した後、発色液(OCPC 0.4mg/ml、8-キノリノール含有)25 μ lを加えてよく混和した後、570nmの吸光度を測定した。

【0041】この結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

5 × 10 ⁻⁶ M (加えた化合物の濃度)	Ca (コントロール に対する%)	ALP (コントロール に対する%)
化合物 1	1800	198

【0043】注) 表中の化合物1は、後記実施例で製造した化合物である。被験化合物はエタノール溶液とし、コントロールは溶媒処理群として比較を行った。

【0044】以上の結果、化合物1の添加により骨形成マーカーであるALP活性の上昇および骨芽細胞の石灰化促進がみられ、強い骨形成促進活性が観察された。

【0045】

【実施例】以下、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

【0046】参考例1

2-(2-プロモフェニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オン

(1) フラン (48.4 ml, 665 mmol) の THF (443 ml) 溶液に -78°C で $n\text{-BuLi}$ (24.4 ml, 609 mmol, 2.5 M ヘキサン溶液) を滴下した後、 -20°C で 1.5 時間攪拌した。 -20°C で 2-ブロモベンズアルデヒド (102.50 g, 554 mmol) の THF (20 ml) 溶液を加え、室温に 1 時間かけて昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (600 ml) を加えた後、酢酸エチル (250 ml) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して化合物 (2-ブロモフェニル) フリルメタノールの粗生成物 (158.28 g) を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に用いた。

【0047】この粗生成物 (158.28 g) の THF (1385 ml) および水 (173 ml) 溶液に p -トルエンスルホン酸一水和物 (6.68 g, 38.8 mmol) を加え、 80°C で 12 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を約半量まで濃縮し、飽和重曹水溶液 (600 ml) を加えて中和した後、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して化合物 (4R*, 5S*)-5-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン (143.58 g) の粗生成物を得た。

【0048】(2) 上記 (1) で得た粗生成物 (133.30 g) の THF (643 ml) 溶液に室温でクロラル (7.5 ml, 77 mmol) とトリエチルアミン (21.5 ml, 154 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (600 ml) を加えた後、酢酸エチル (300 ml \times 2) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 2-(2-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン (59.05 g) を収率 42% で得た。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 2.51 (dd, $J=18.5$, 2.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=18.5$, 6.2 Hz, 1H), 5.05-5.21 (m, 1H), 7.14-7.43 (m, 3H), 7.57-7.72 (m, 2H)

IR (neat): 3409, 2924, 1713, 1586, 1562, 1470, 1435, 1314, 1254, 1137, 1047, 1028, 955, 925, 893, 869, 771, 753, 724, 700, 678, 640, 571 cm^{-1}
MS (EI) m/z : 252 (M^+).

【0050】(3) 上記 (2) で得た化合物 (59.05 g, 233 mmol) の塩化メチレン (238 ml)

溶液に、室温でトリエチルアミン (49.8 ml, 358 mmol), $tert$ -ブチルジメチルシリクロリド (46.71 g, 310 mmol), N,N -ジメチルアミノピリジン (66 mg, 0.5 mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液 (300 ml) を加えた後、ヘキサン (300 ml) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (74.07 g) を収率 85% で得た。

【0051】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.16 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.48 (dd, $J=18.2$, 2.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=18.2$, 6.1 Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 3H), 7.53-7.67 (m, 2H)

IR (neat): 2954, 2930, 2886, 2857, 1723, 1471, 1434, 1404, 1351, 1307, 1254, 1167, 1134, 1089, 1028, 1007, 969, 925, 909, 836, 815, 778, 759, 670, 640, 569 cm^{-1}

MS (CI) m/z : 367 (MH^+).

【0052】参考例 2

2-フェニル-4-($tert$ -ブチルジメチルシリロキシ)-2-シクロペンテン-1-オン

参考例 1 において 2-ブロモベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用い、参考例 1 と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0053】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm; 0.16 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 2.49 (dd, $J=18.2$, 2.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=18.2$, 6.1 Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.54 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.63-7.79 (m, 2H)

IR (neat): 3060, 2950, 2930, 2886, 2858, 1708, 1498, 1474, 1448, 1402, 1356, 1308, 1252, 1166, 1132, 1068, 1006, 972, 918, 838, 814, 776, 694, 672, 616, 564 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 327 (MK^+).

【0054】実施例 1

6,7-ジノル-5,8-インター- α -フェニレン- β -PGA₁

(1) 0°C でエチル 4-ペンテノエート (4.46 g, 34.8 mmol) に 9-BBN (64.8 ml,

31.9mmol, 0.5N THF溶液)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に参考例1で得た化合物2-(2-ブロモフェニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オン(10.65g, 29.0mmol), K_3PO_4 (7.39g, 34.8mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド・塩化メチレン錯体(237mg, 0.3mmol)を加え1時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(400ml)を加え、ヘキサン(200ml×2)で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物を蒸留して化合物4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[2-(4-エトキシカルボニル-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン(7.981g)を収率66%で得た。

【0055】 1H -NMR($CDCl_3$, 200MHz) δ ppm; 0.16(s, 6H), 0.94(s, 9H), 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.40-1.73(m, 4H), 2.27(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.36-2.62(m, 2H), 2.46(dd, $J=18.4$, 2.2Hz, 1H), 2.92(dd, $J=18.4$, 5.7Hz, 1H), 4.11(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.00-5.12(m, 1H), 7.04-7.38(m, 5H), 7.32(d, $J=2.2$ Hz, 1H)

IR(neat): 2954, 2931, 2858, 1719, 1464, 1350, 1301, 1258, 1167, 1132, 1086, 1007, 970, 911, 836, 778, 670 cm^{-1}

MS(EI) m/z : 416 (M^+)。

【0056】(2)(E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)オクト-1-エン(2.143g, 5.8mmol)のエーテル(23ml)溶液に-78℃でtert-ブチルリチウム(7.46ml, 11.6mmol, 1.56Nのペンタン溶液)を加え、-78℃で1時間攪拌した。-78℃で(2-チエニル)シアノ銅リチウム(8.28ml, 2.07mmol, 0.25NのTHF溶液)を加え、30分間攪拌した後、上記(1)で得た化合物(2.02g, 4.8mmol)のジエチルエーテル(5ml)溶液を滴下し、1時間かけて0℃まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(150ml)を加え、ヘキサン(150ml×2)で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁ エチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチ

ルジメチルシリル)エーテルおよび6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステル 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルの混合物(2.56g)を収率81%で得た。

【0057】 1H -NMR($CDCl_3$, 200MHz) δ ppm; -0.25, -0.13, -0.12 and -0.05(4s, 6H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.68-1.00(m, 3H), 0.78, 0.83, 0.90 and 0.91(4s, 18H), 1.04-1.78(m, 12H), 1.25(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.25-3.07(m, 7H), 3.37-3.53(m, 1H), 3.89-4.35(m, 2H), 4.12(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 5.29-5.67(m, 2H), 6.97-7.18(m, 4H)

IR(neat): 2956, 2931, 2858, 1748, 1493, 1472, 1464, 1406, 1375, 1300, 1254, 1184, 1115, 1006, 967, 939, 893, 838, 813, 777, 751, 670, 576 cm^{-1} 。

【0058】(3)上記(2)で得た化合物(2.55g, 3.87mmol)のアセトニトリル(129ml)溶液に、0℃でフッ化水素酸(29.0ml, 46%水溶液)を加え、0℃で2.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)および飽和重曹水溶液(870ml)の混合液中に攪拌しながら注いだ。酢酸エチル(2×300ml)で抽出して得られた有機層を飽和重曹水溶液(200ml)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁ エチルエステル(770mg)を収率46%および6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステル(790mg)を収率47%で得た。

【0059】6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁ エチルエステル

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm; 0.83(t, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.96-1.75(m, 12H), 1.25(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.32(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.42-2.60(m, 3H), 2.48(dd, $J=18.7$, 9.7Hz, 1H), 2.83-3.01(m, 3H), 3.51(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.96-4.04(m, 1H), 4.11(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.27-4.38(m, 1H), 5.52(dd, $J=15.3$, 5.9

Hz, 1H), 5.61 (dd, $J=15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H)

IR (neat): 3401, 3063, 3018, 2955, 2932, 2860, 1734, 1493, 1466, 1418, 1375, 1350, 1301, 1256, 1185, 1139, 1078, 1028, 969, 864, 752, 649, 624, 583 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 469 (MK^+).

【0060】6, 7-ジノル-5, 8-インター- α -フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.85 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.10-1.74 (m, 12H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.70-1.95 (br, 1H), 2.18-2.40 (m, 1H), 2.32 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.48 (dd, $J=18.5, 9.6$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.87-3.01 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=18.5, 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.27-4.40 (m, 1H), 5.58 (dd, $J=15.6, 4.9$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H)

IR (neat): 3436, 3062, 2954, 2932, 2861, 1738, 1493, 1466, 1417, 1375, 1349, 1300, 1256, 1185, 1140, 1081, 1029, 970, 863, 753, 646, 579 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 469 (MK^+).

【0061】(4) 上記(3)で得た6, 7-ジノル-5, 8-インター- α -フェニレン-PGE₁ エチルエステル (450mg, 1.05mmol) のリン酸緩衝液 (262ml, pH=7.0) およびアセトン (23.1ml) 溶液にリパーゼPS (12.7g) を加え、室温で2日間激しく攪拌した。反応液を濾過後、塩酸水溶液 (0.2N) をpH=5のなるまで加え、硫酸アンモニウムを加えて飽和した。酢酸エチル (2×150ml) で抽出して得られた有機層を飽和重曹水溶液 (20ml) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 6, 7-ジノル-5, 8-インター- α -フェニレン-PGE₁ (347mg) を収率82%で得た。

【0062】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.82 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.74-1.82 (m, 12H), 2.26-2.67 (m, 4H), 2.48 (dd, $J=18.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.49 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.94-4.06 (m, 1H), 4.08-5.28 (m, 4H), 5.52 (dd, $J=15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=15.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 3H) IR (neat): 3391, 2931, 2860, 1732, 1494, 1455, 1412, 1256, 1137, 1077, 1021, 970, 753, 625 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 441 (MK^+).

【0063】(5) 上記(4)で得た化合物 (84mg, 0.21mmol) の酢酸エチル (8.3ml) 溶液に室温で塩酸 (0.31ml, 1.25mmol, 4Nの酢酸エチル溶液) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液 (20ml) および硫酸アンモニウムを飽和するまで加えた。酢酸エチル (2×20ml) で抽出して得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物 (70mg) を収率87%で得た。

【0064】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.88 (t, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.98-1.84 (m, 12H), 2.23-2.84 (m, 2H), 2.30 (dt, $J=15.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.44 (dt, $J=15.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 4.49-5.91 (m, 2H), 5.55 (dd, $J=15.5, 5.6$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=15.5, 7.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H), 7.70 (dd, $J=5.7, 2.4$ Hz, 1H)

IR (neat): 3400, 3017, 2932, 2860, 1708, 1588, 1493, 1466, 1411, 1345, 1240, 1178, 1055, 971, 898, 755, 667 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 423 (MK^+).

【0065】実施例2

DL-15-デオキシ-5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター- α -フェニレン-PGA₁ メチルエステル (化合物1)

(1) 実施例1(1)において、エチル 4-ペンテノ

エートの代わりにメチル3-ブテノエトを用い、実施例1(1)と実質的に同様にして4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[2-(3-メトキシカルボニル-1-プロピル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを得た。

【0066】b. p. 160°C/0.4 torr.
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.17 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.74-1.92 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.46-2.62 (m, 2H), 2.47 (dd, J=18.3, 2.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=18.3, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 5.02-5.12 (m, 1H), 7.06-7.36 (m, 4H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1H)

IR (neat): 2953, 2931, 2886, 2858, 1739, 1718, 1463, 1438, 1362, 1299, 1259, 1199, 1168, 1135, 1088, 1007, 970, 925, 911, 837, 815, 779, 670, 572 cm⁻¹
 MS (EI) m/z: 388 (M⁺).

【0067】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実質的に同様にしてDL-15-デオキシ-5,6,7-トリノル-4,8-インター-α-フェニレン-PGE₁メチルエステル 11-(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルを得た。

【0068】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.09 (s, 6H), 0.72-0.99 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.05-1.39 (m, 8H), 1.75-1.99 (m, 4H), 2.20-2.68 (m, 5H), 2.72-3.00 (m, 2H), 3.53 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.15-4.30 (m, 1H), 5.21-5.50 (m, 2H), 6.96-7.38 (m, 4H)

IR (neat): 2955, 2929, 2857, 1743, 1463, 1437, 1363, 1252, 1201, 1116, 1007, 968, 894, 838, 778, 670 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z: 539 (M⁺).

【0069】(3)上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にしてDL-15-デオキシ-5,6,7-トリノル-4,8-インター-α-フェニレン-PGE₁メチルエステルを得た。

【0070】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.85 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07-1.31 (m, 8H), 1.77-2.01 (m, 4H), 2.19 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.32-2.65 (m, 2H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.47 (dd, J=

18.6, 9.6 Hz, 1H), 2.79-3.01 (m, 1H), 2.94 (ddd, J=18.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 3.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 1H), 5.37 (dd, J=15.3, 8.2 Hz, 1H), 5.52 (dt, J=15.3, 6.5 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H)

IR (neat): 3457, 2954, 2927, 2856, 1741, 1493, 1438, 1368, 1204, 1149, 1080, 968, 752 cm⁻¹
 MS (FAB) (+KI) m/z: 425 (M⁺).

【0071】(4)上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0072】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.89 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.00-1.43 (m, 8H), 1.79-2.08 (m, 4H), 2.37 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.53-2.77 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.30-5.68 (m, 2H), 6.31 (dd, J=5.7, 1.9 Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.67 (dd, J=5.7, 2.2 Hz, 1H)

IR (neat): 2954, 2927, 2856, 1739, 1712, 1588, 1493, 1437, 1364, 1249, 1201, 1175, 969, 892, 754 cm⁻¹

MS (FAB) m/z: 369 (M⁺).

【0073】実施例3

2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-α-フェニレン-PGA₁

(1)実施例1(1)において、エチル 4-ペンテノエートの代わりに1-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-ペンテンを用い、実施例1(1)と実質的に同様にして4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[2-(5-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ペンチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンを得た。

【0074】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.16 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.17-1.69 (m, 6H), 2.37-2.57 (m, 2H), 2.45 (dd, J=18.2, 2.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=18.2, 6.0 Hz, 1H), 3.57 (t, J=6.3 Hz, 2H), 5.01-5.10 (m, 1H), 7.05-7.39 (m, 5H)

IR (neat): 2953, 2930, 2858, 1

721, 1660, 1633, 1472, 1385, 1361, 1301, 1256, 1165, 1093, 911, 836, 776, 666 cm^{-1}

MS (CI) m/z : 489 (MH^+).

【0075】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(2)と実施的に同様にして2-デカルボキシ-2-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁ 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルおよび2-デカルボキシ-2-(tert-ブチルジメチルシロキシメチル)-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁ 11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルの混合物を得た。

【0076】¹H-NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm; -0.24, -0.12, -0.11, -0.05, 0.05, 0.09 and 0.10 (7s, 18H), 0.74-0.97 (m, 3H), 0.78, 0.83, 0.90 and 0.91 (4s, 27H), 1.06-1.66 (m, 14H), 2.29-3.08 (m, 5H), 3.44 and 3.47 (2d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.92-4.05 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 1H), 5.30-5.62 (m, 2H), 6.98-7.22 (m, 4H)

IR (neat): 2955, 2930, 2858, 1752, 1472, 1385, 1362, 1255, 1109, 1006, 966, 939, 892, 837, 776, 750, 668 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 769 (MK^+).

【0077】(3) 上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁および2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁を得た。

【0078】2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁.

¹H-NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.83 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.96-1.88 (m, 14H), 2.43-2.58 (m, 2H), 2.48 (dd, $J=18.6, 9.7\text{Hz}$, 1H), 2.84-3.00 (m, 1H), 2.94 (dd, $J=18.6, 7.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.63 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.

51 (dd, $J=15.3, 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.59 (dd, $J=15.3, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H)

IR (neat): 3369, 3017, 2930, 2859, 1744, 1652, 1493, 1456, 1384, 1260, 1137, 1075, 969, 752 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 427 (MK^+).

【0079】2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-エント-15-エビ-PGE₁.

¹H-NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.87 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.03-2.00 (m, 14H), 2.44-2.64 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=18.7, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.87-3.02 (m, 2H), 3.54 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.63 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 5.58 (dd, $J=15.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.66 (dd, $J=15.5, 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H)

IR (neat): 3369, 3019, 2932, 2859, 1746, 1493, 1466, 1375, 1255, 1137, 1076, 969, 751, 584 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 427 (MK^+).

【0080】(4) 上記(3)で得た化合物2-デカルボキシ-2-ヒドロキシメチル-6,7-ジノル-5,8-インター-オ-フェニレン-PGE₁を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0081】¹H-NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.89 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15-2.08 (m, 16H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.51 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.54-3.69 (m, 1H), 3.63 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 5.59 (dd, $J=15.4, 5.8\text{Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J=15.4, 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.34 (dd, $J=5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.91 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.68 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 1H)

IR (neat): 3400, 3015, 2931, 2859, 1704, 1587, 1493, 1466, 1344, 1177, 1057, 970, 897, 753, 635 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 409 (MK^+).

【0082】実施例4

2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-PGA₁.

(1) 実施例1(2)において4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[2-(4-エトキシカルボニル-1-ブチル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オンの代わりに、参考例2で得た2-フェニル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-シクロペンテン-1-オンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-PGE₁ 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルおよび2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-エント-15-エピ-PGE₁ 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルの混合物を得た。

【0083】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.19, -0.11, -0.07 and -0.04(4s, 6H), 0.08(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.70-1.50(m, 11H), 0.80 and 0.84(2s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.39(dd, J=18.4, 8.9Hz, 1/2H), 2.40(dd, J=18.5, 8.8Hz, 1/2H), 2.71-3.01(m, 2H), 3.17(d, J=12.4Hz, 1/2H), 3.19(d, J=12.5Hz, 1/2H), 3.92-4.28(m, 2H), 5.34-5.67(m, 2H), 7.04-7.41(m, 5H)

IR(neat): 3032, 2956, 2930, 2858, 1752, 1499, 1472, 1407, 1362, 1254, 1117, 1006, 967, 939, 890, 838, 777, 697, 670 cm⁻¹
MS(FAB)(+KI) m/z: 569(MK⁺).

【0084】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-PGE₁および2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-エント-15-エピ-PGE₁を得た。

【0085】2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-PGE₁.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm; 0.84(t, J=6.9Hz, 3H), 1.00-1.54(m, 8H), 2.11-2.35(br, 1H), 2.45(dd, J=18.6, 9.9Hz, 1H), 2.78-2.97(m, 1H), 2.93(d, J=18.6, 7.6Hz, 1H), 3.22(d, J=13.0Hz, 1H), 3.30-3.52(br, 1H), 3.98-4.06(m, 1H),

4.18-4.28(m, 1H), 5.49-5.64(m, 2H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.21-7.35(m, 3H)

IR(neat): 3430, 3032, 2951, 2927, 2858, 1733, 1500, 1470, 1454, 1389, 1345, 1301, 1273, 1249, 1143, 1129, 1077, 1025, 982, 860, 744, 699, 643, 584, 542, 497 cm⁻¹

MS(FAB)(+KI) m/z: 341(MK⁺).

【0086】2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-エント-15-エピ-PGE₁.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm; 0.86(t, J=6.9Hz, 3H), 1.13-1.51(m, 8H), 1.72-1.93(br, 1H), 2.44(dd, J=18.6, 9.7Hz, 1H), 2.76-2.96(m, 2H), 2.91(dd, J=18.6, 7.6, 1.0Hz, 1H), 3.23(d, J=12.7Hz, 1H), 4.03-4.10(m, 1H), 4.20-4.29(m, 1H), 5.61(dd, J=15.5, 5.1Hz, 1H), 5.68(dd, J=15.5, 7.3Hz, 1H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.19-7.35(m, 3H)

IR(neat): 3392, 3063, 3031, 2955, 2931, 2859, 1747, 1604, 1499, 1454, 1402, 1376, 1343, 1260, 1136, 1075, 970, 912, 862, 748, 699, 579 cm⁻¹

MS(FAB)(+KI) m/z: 341(MK⁺).

【0087】(3)上記(2)で得た化合物2-デカルボキシ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサノール-8-フェニル-PGE₁を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0088】¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.89(t, J=6.8Hz, 3H), 1.12-1.82(m, 9H), 3.25(d, J=3.1Hz, 1H), 3.57-3.66(m, 1H), 4.06-4.16(m, 1H), 5.58(d, J=15.4, 6.2Hz, 1H), 5.72(d, J=15.4, 7.8Hz, 1H), 6.31(d, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 7.23-7.37(m, 3H), 7.66(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H)

IR(neat): 3401, 3062, 3030, 2955, 2930, 2859, 1708, 1587, 1497, 1454, 1380, 1346, 1169, 1072, 1034, 970, 915, 873, 752, 700, 638 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 323 (MK⁺).

【0089】実施例5

6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁ A₁

(1) 実施例1(2)において、化合物(E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)オクタ-1-エンの代わりに、(E, 3R)-1-トリ(n-ブチル)スタニル-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェノキシ-1-ブテンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にして6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルおよび6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステル 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル)エーテルの混合物を得た。

【0090】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ ppm; -0.09, -0.04, -0.03, 0.09, 0.10 and 0.11 (6s, 12H), 0.80, 0.84, 0.90 and 0.91 (4s, 18H), 1.23 and 1.24 (2t, J=7.1Hz, 3H), 1.45-1.77 (m, 4H), 2.23-2.64 (m, 5H), 2.85 (dd, J=18.9, 6.9Hz, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 3.48 and 3.50 (2d, J=12.3Hz, 1H), 3.70 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.10 and 4.11 (2q, J=7.1Hz, 2H), 4.19-4.47 (m, 2H), 5.45-5.86 (m, 2H), 6.72-7.37 (m, 9H)

IR (neat): 2955, 2930, 2858, 1739, 1601, 1588, 1497, 1472, 1374, 1301, 1250, 1174, 1114, 1045, 1007, 972, 940, 893, 838, 812, 779, 754, 692, 670 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 733 (MK⁺).

【0091】(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にして6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁ エチルエステルおよび6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステルを得た。

【0092】6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁ エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm;

1.23 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.49-1.74 (m, 4H), 2.31 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.50 (dd, J=18.6, 9.7Hz, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 2.96 (dd, J=18.6, 8.5Hz, 1H), 3.55 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.80 (dd, J=9.5, 7.3Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.5, 3.6Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.29-4.50 (m, 2H), 5.65 (dd, J=15.3, 5.7Hz, 1H), 5.87 (dd, J=15.3, 8.5Hz, 1H), 6.80-7.04 (m, 4H), 7.13-7.32 (m, 5H)

IR (neat): 3418, 2936, 2871, 1733, 1600, 1588, 1495, 1455, 1374, 1301, 1246, 1176, 1141, 1081, 1041, 972, 903, 815, 756, 693 cm⁻¹ MS (FAB) (+KI) m/z : 505 (MK⁺).

【0093】6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-エント-15-エビ-PGE₁ エチルエステル

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.46-1.74 (m, 4H), 2.19-2.40 (m, 1H), 2.31 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.47-2.67 (m, 3H), 2.50 (dd, J=18.6, 9.6Hz, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 2.96 (ddd, J=18.6, 7.5, 1.0Hz, 1H), 3.56 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.73 (dd, J=9.5, 7.4Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.5, 3.9Hz, 1H), 4.08 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.29-4.42 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 5.65 (ddd, J=15.4, 5.3, 0.7Hz, 1H), 5.88 (ddd, J=15.4, 8.3, 1.3Hz, 1H), 6.77-7.04 (m, 4H), 7.13-7.32 (m, 5H)

IR (neat): 3436, 2936, 2871, 1734, 1600, 1588, 1495, 1455, 1374, 1300, 1246, 1176, 1140, 1081, 1042, 973, 904, 815, 756, 693, 580 cm⁻¹

MS (FAB) (+KI) m/z : 505 (MK⁺).

【0094】(3) 上記(2)で得た化合物6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター- α -フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁ エチ

ルエステルを用い、実施例1(4)と実質的に同様にして6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター-オ-フェニレン-16-フェノキシ-PGE₁を得た。

【0095】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 1.46-1.77(m, 4H), 2.25-2.68(m, 4H), 2.48(dd, J=18.5, 9.8Hz, 1H), 2.85-3.05(m, 2H), 3.10-4.90(m, 5H), 3.52(d, J=12.4Hz, 1H), 3.81(dd, J=9.7, 7.2Hz, 1H), 3.89(dd, J=9.7, 3.6Hz, 1H), 5.66(dd, J=15.5, 5.7Hz, 1H), 5.85(dd, J=15.5, 8.4Hz, 1H), 6.74-7.05(m, 4H), 7.10-7.31(m, 5H)
IR(neat): 3400, 3016, 2933, 1744, 1600, 1588, 1496, 1455, 1384, 1245, 1174, 1138, 1080, 1042, 972, 901, 815, 754, 693, 667, 594 cm⁻¹
MS(FAB)(+KI) m/z: 477(MK⁺)。

【0096】(4)上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0097】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 1.51-1.81(m, 4H), 2.24-2.87(m, 4H), 3.55(d, J=2.8Hz, 1H), 3.64-3.73(m, 1H), 3.89(dd, J=9.5, 7.4Hz, 1H), 4.02(dd, J=9.5, 3.5Hz, 1H), 4.61-4.70(m, 1H), 5.65(ddd, J=15.5, 5.3, 0.8Hz, 1H), 6.00(ddd, J=15.5, 8.1, 1.4Hz, 1H), 6.34(dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 6.84-7.34(m, 9H), 7.70(dd, J=5.7, 2.4Hz, 1H)
IR(neat): 3400, 3016, 2937, 2871, 1707, 1600, 1588, 1495, 1455, 1411, 1346, 1302, 1245, 1175, 1133, 1080, 1041, 973, 898, 815, 756, 693, 667 cm⁻¹
MS(FAB)(+KI) m/z: 459(MK⁺)。

【0098】実施例6

DL-15-デオキシ-6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター-オ-フェニレン-16-フェノキシ-13, 14-ジヒドロ-PGA₁
(1)実施例1(2)において、化合物(E, 3S)-1-ヨード-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)オクト-1-エンの代わりに、4-ブロモ-1-フェノキシブタンを用い、実施例1(2)と実質的に同様にしてDL-15-デオキシ-6, 7, 17, 18, 1

9, 20-ヘキサノール-5, 8-インター-オ-フェニレン-16-フェノキシ-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ エチルエステル 11-(tert-ブチルジメチルシリル) エーテル

¹H-NMR(CDCI₃, 200MHz) δ ppm; 0.11(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.92(s, 9H), 1.18-1.79(m, 10H), 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 2.21-2.68(m, 5H), 2.39(dd, J=18.3, 8.6Hz, 1H), 2.80(dd, J=18.3, 7.1Hz, 1H), 3.31(d, J=12.0Hz, 1H), 3.81(t, J=6.3Hz, 2H), 4.03-4.26(m, 1H), 4.11(q, J=7.1Hz, 2H), 6.74-7.36(m, 9H)
IR(neat): 3063, 3027, 2952, 2932, 2859, 1924, 1739, 1601, 1587, 1497, 1472, 1375, 1301, 1248, 1174, 1139, 1109, 1060, 1035, 1007, 940, 882, 838, 816, 778, 755, 693, 670, 577, 512 cm⁻¹
MS(FAB) m/z: 567(MH⁺)。

【0099】(2)上記(1)で得た化合物を用い、実施例1(3)と実質的に同様にしてDL-15-デオキシ-6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター-オ-フェニレン-16-フェノキシ-13, 14-ジヒドロ-PGE₁ エチルエステルを得た。

¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz) δ ppm; 1.23(t, J=7.1Hz, 3H), 1.36-1.82(m, 11H), 2.25-2.67(m, 3H), 2.31(t, J=7.2Hz, 2H), 2.47(dd, J=18.6, 8.8Hz, 1H), 2.93(ddd, J=18.6, 7.4, 1.1Hz, 1H), 3.35(d, J=12.1Hz, 1H), 3.77-3.92(m, 2H), 4.10(q, J=7.1Hz, 2H), 4.23-4.37(m, 1H), 6.78-7.30(m, 9H)
IR(neat): 3464, 2938, 2869, 1734, 1600, 1586, 1496, 1472, 1374, 1301, 1246, 1174, 1144, 1080, 1033, 756, 694 cm⁻¹
MS(FAB) m/z: 453(MH⁺)。

【0100】(3)上記(2)で得た化合物を用い、実施例1(4)と実質的に同様にしてDL-15-デオキシ-6, 7, 17, 18, 19, 20-ヘキサノール-5, 8-インター-オ-フェニレン-16-フェノキシ-13, 14-ジヒドロ-PGE₁を得た。

【0101】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz)

δ ppm; 1.39-1.83 (m, 10H), 2.31-2.70 (m, 3H), 2.38 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.47 (dd, $J=18.6, 8.8$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J=18.6, 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.00-4.22 (m, 4H), 3.36 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 6.81-7.32 (m, 9H)

IR (neat): 3435, 3062, 2940, 2870, 1739, 1600, 1587, 1496, 1472, 1396, 1246, 1173, 1142, 1080, 884, 756, 694, 581, 513 cm^{-1}

MS (FAB) (+KI) m/z : 463 (MK^+).

【0102】(4)上記(3)で得た化合物を用い、実

施例1(5)と実質的に同様にして標記化合物を得た。

【0103】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 1.45-1.85 (m, 10H), 2.26-2.76 (m, 4H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.15-4.25 (m, 1H), 3.38 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.79-7.30 (m, 9H), 7.80 (dd, $J=5.7, 2.3$ Hz, 1H)

IR (neat): 3061, 2939, 2867, 1707, 1600, 1587, 1496, 1472, 1351, 1301, 1246, 1173, 1081, 1051, 885, 756, 693 cm^{-1}

MS (FAB) m/z : 407 (MH^+).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 07 C 65/38

C 07 C 65/38

65/40

65/40

69/738

69/738

Z

323/22

323/22

323/52

323/52

// C 07 C 405/00

5 0 7

405/00

5 0 7 A